

ENT COOPERATION TRE

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF ELECTION**

(PCT Rule 61.2)

To:

Assistant Commissioner for Patents
 United States Patent and Trademark
 Office
 Box PCT
 Washington, D.C.20231
 ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 20 October 1999 (20.10.99)	
International application No. PCT/EP99/02275	Applicant's or agent's file reference 0050/048937
International filing date (day/month/year) 01 April 1999 (01.04.99)	Priority date (day/month/year) 06 April 1998 (06.04.98)
Applicant BOYMOND, Laure et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

19 August 1999 (19.08.99)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Céline Faust Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 0050/048937	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/ 02275	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 01/04/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 06/04/1998
Anmelder BASF AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 - Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
 - in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.
 - zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. —

- wie vom Anmelder vorgeschlagen
- weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

keine der Abb.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

EP 99/02275

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07F3/02 C07B49/00 C07B61/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07F C07B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 05110 A (RHONE-POULENC RORER SA) 13. Februar 1997 siehe Seite 24, "Intermediate 8" ---	6, 7, 9
X	EVANS, D.F. ET AL.: "studies on grignard reagents. part i. fluorine nuclear magnetic resonance spectra of fluoroaryl graignard reagents" J. CHEM. SOC. (A), 1967, Seiten 1643-1648, XP002106079 siehe Tabelle 1, Tabelle 2 siehe Seite 1644 "Experimental"	6, 7
A	---	1

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18. Juni 1999

06/07/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rinkel, L

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

EP 99/02275

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KABALKA, G.W. ET AL.: "synthesis of aromatic amines using allyl azide" TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 38, Nr. 33, 1997, Seiten 5777-5778, XP004085869 siehe Seite 5778 "Table" ----	6,7
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 86, no. 1, 3. Januar 1977 Columbus, Ohio, US; abstract no. 5381k, BUSCH, N. ET AL.: "tetrahydro-1,4-oxazines. I. New synthesis method and a study of their interaction with tryptaminergic D receptors" XP002106081 siehe Zusammenfassung & EUR. J. MED. CHEM.-CHIM. THER., Bd. 11, Nr. 3, 1976, Seiten 201-207, ----	6,7,9
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 118, no. 17, 26. April 1993 Columbus, Ohio, US; abstract no. 168831a, IKOMA, Y. ET AL.: "preparation of benzene- and/or thiophene-containing unsymmetrical tricyclic compounds by cross-coupling of grignard reagents with dihalogenated cyclic compounds" XP002106082 siehe Zusammenfassung & JP 04 282326 A (YUKI GOSEI KOGYO CO., LTD.) -----	6,7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

EP 99/02275

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9705110 A	13-02-1997	FR 2737495 A AU 6529196 A	07-02-1997 26-02-1997

09647069
Translation
1754

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

1754 4

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 0050/048937	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/02275	International filing date (day/month/year) 01 April 1999 (01.04.99)	Priority date (day/month/year) 06 April 1998 (06.04.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07F 3/02,		
Applicant BASF AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

RECEIVED
INTERNATIONAL
PATENT
EXAMINING
CENTER 1700

RECEIVED

Date of submission of the demand 19 August 1999 (19.08.99)	Date of completion of this report 08 May 2000 (08.05.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/02275

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- the international application as originally filed.
- the description, pages 1-19, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____
- the claims, Nos. 1-10, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. _____, filed with the letter of _____,
Nos. _____, filed with the letter of _____
- the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- the description, pages _____
 the claims, Nos. _____
 the drawings, sheets/fig _____

3. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/EP99/02275**IV. Lack of unity of invention**

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- restricted the claims.
- paid additional fees.
- paid additional fees under protest.
- neither restricted nor paid additional fees.

2. This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- complied with.
- not complied with for the following reasons:

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- all parts.
- the parts relating to claims Nos. _____

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/EP 99/02275**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3

1. Because of the disclosure of documents D1 - D6, which is prejudicial to novelty and inventive step, the present claims do not contain any common special technical feature within the meaning of PCT Rule 13.2 which is both novel and inventive over the prior art and which could constitute a unified inventive concept within the meaning of PCT Rule 13.1. Consequently, the present set of claims appears to lack unity *a posteriori*. Separate groups of inventions are (i) Grignard compounds containing substituents which can react further with electrophiles (and their method of preparation according to Claim 1) and (ii) all other compounds which can also be prepared by the method of Claim 1 but which are already known.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/02275

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1 - 5, 7, 8	YES
	Claims	6, 9, 10 in part	NO
Inventive step (IS)	Claims	1 - 5, 7	YES
	Claims	6, 8 - 10 in part	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 10	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-97/05110 (RHONE-POULENC RORER SA)
13 February 1997

D2: CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 118, No. 17,
26 April 1993, Columbus, Ohio, US; abstract
No. 168831a, IKOMA, Y. ET AL.: 'Preparation of
benzene- and/or thiophene-containing
unsymmetrical tricyclic compounds by cross-
coupling of Grignard reagents with dihalogenated
cyclic compounds', XP002106082 & JP-A-04 282326
(YUKI GOSEI KOGYO CO., LTD.)

D3: EVANS, D. F. ET AL.: 'Studies on Grignard
reagents. Part I. Fluorine nuclear magnetic
resonance spectra of fluoraryl Grignard
reagents', J. CHEM. SOC. (A), 1967, pages 1643 -
1648, XP002106079

D4: CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 86, No. 1, 3 January
1977, Columbus, Ohio, US; abstract No. 5381k,
BUSCH, N. ET AL.: 'Tetrahydro-1,4-oxazines.
I. New synthesis method and a study of their
interaction with tryptaminergic D receptors,
XP002106081 & EUR. J. MED. CHEM.-CHIM. THER.,
Vol. 11, No. 3, 1976, pages 201 - 207

.../...

(Continuation of V.2)

D5: KABALKA, G. W. ET AL.: 'Synthesis of aromatic amines using allyl azide', TETRAHEDRON LETTERS, Vol. 38, No. 33, 1997, pages 5777 - 5778, XP004085869

D6: Angew. Chem. 108(20):2437-2488(1996) (introduced by the examiner)

2. The present application relates to a method for preparing organomagnesium compounds of the Grignard type R-Mg-X (Claims 1 - 5), organomagnesium compounds of the Grignard type R-Mg-X *per se* (Claims 6 and 7), use of the method to prepare substance libraries (Claim 8) and use of compounds of general formulae (I) or (Ia) for syntheses (Claims 8 and 9).
3. Novelty (PCT Article 33(2)) and inventive step (PCT Article 33(3))
 - 3.1 D1 (see under "intermediate 8", page 24)), D2 (see the abstract), D3 (see Tables 1 and 2, section Experimental), D4 (see the abstract) and D5 (page 5778, table) describe compounds which fall under the general formula (I) of Claim 6. D1 and D4 disclose the use of the Grignard compounds in the synthesis of active substances. Claims 9 and 10 are thereby deprived of novelty. The other documents are relevant for the novelty of Claim 9. In sum, the subjects of Claims 6, 9 and 10 do not appear to be novel (PCT Article 33(2)).
 - 3.2 The method for preparing Grignard-type compounds containing electrophilically attackable groups (Claims 1 - 5) has not been disclosed to date and represents the solution to a generally known

....

(Continuation of V.2)

technical problem. None of the cited prior art documents proposes the claimed solution, which in its simplicity, namely the carrying out of the reaction at lower temperatures, is surprising to the expert in the field of Grignard compounds. Consequently, the criteria for the presence of novelty and inventive step are satisfied by each of the Claims 1 - 5 as regards the subject matter: preparation of Grignard compounds containing substituents which can undergo further reactions with electrophilic reagents (PCT Article 33(2) and (3)).

- 3.3 Compounds of formula Ia (Claim 7) are not known from the prior art and likewise appear to be inventive in conjunction with the above-mentioned restrictions (presence of electrophilically attackable groups).
- 3.4 However, the inventive step of the use of polymer-bound Grignard compounds to prepare molecule libraries in general must be regarded as doubtful in the light of the article by Balkenhol et al. (Angew. Chem. 108(20):2437-2488(1996) = D6) (Claim 8, PCT Article 33(3)). This does not apply to the compounds which are considered to be novel and inventive.

4. Industrial applicability (PCT Article 33(4))

All the present claims meet the criteria of PCT Article 33(4) with regard to industrial applicability.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/EP 99/02275**VII. Certain defects in the international application**

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

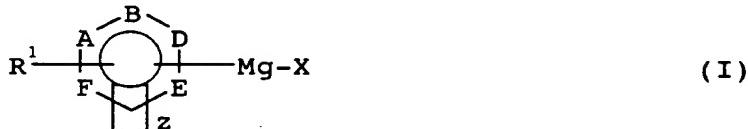
1. The cited German file 19709118.0 does not comply with the requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii), which calls for the citation of the published prior art document.

REPLACED BY
ART 34 AMDT

We claim:

1. A process for preparing compounds of the general formula I

5



10

which comprises reacting compounds of the general formula II

15



with compounds of the formula R^4MgX (III) at temperatures below $0^\circ C$,

20

where the substituents and variables in the formulae I, II and III have the following meanings:

25 $Z = 0, 1$

$X = \text{halogen, } R^2$

$X^a = Br, I$

30

A, B, D and E
independently of one another CH, CR^2, N, P or CR^3

$F = O, S, NR^6, CR^2$ or CR^3 when $z = 0$, or CH, CR^2, N, P or CR^3 when $z = 1$,

35

it being possible for two adjacent variables A, B, D, E or F together to form another substituted or unsubstituted aromatic, saturated or partially saturated ring which has 5 to 8 atoms in the ring and which may contain one or more heteroatoms such as O, N, S, P , and not more than three of the variables A, B, D, E or F being a heteroatom,

40

$R^1 = COOR^2, CN, CONR^3R^3'$, halogen

45

R^2 = substituted or unsubstituted, branched or unbranched
 C_1-C_{10} -alkyl, C_3-C_{10} -cycloalkyl, C_1-C_4 -alkylaryl,
 C_1-C_4 -alkylhetaryl, R^5 ,

5 R^3 = hydrogen, substituted or unsubstituted, branched or
unbranched $-OC_1-C_{10}$ -alkyl, $-OC_3-C_{10}$ -cycloalkyl,
 $-OC_1-C_4$ -alkylaryl, $-OC_1-C_4$ -alkylhetaryl, R^3' or R^5 ,

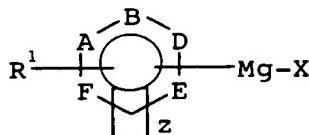
10 $R^{3'}$ = hydrogen, substituted or unsubstituted, branched or
unbranched C_1-C_{10} -alkyl, C_3-C_{10} -cycloalkyl,
 C_1-C_4 -alkylaryl, C_1-C_4 -alkylhetaryl, R^5 ,

15 R^4 = substituted or unsubstituted, branched or unbranched
 C_1-C_{10} -alkyl, C_3-C_{10} -cycloalkyl, C_1-C_4 -alkylaryl,
 C_1-C_4 -alkylhetaryl or halogen,

R^5 = a solid support,

20 R^6 = substituted or unsubstituted, branched or unbranched
 C_1-C_{10} -alkyl, C_3-C_{10} -cycloalkyl, C_1-C_4 -alkylaryl,
 C_1-C_4 -alkylhetaryl, substituted or unsubstituted,
branched or unbranched $-(C=O)-C_1-C_{10}$ -alkyl,
 $-(C=O)-C_3-C_{10}$ -cycloalkyl, $-(C=O)-C_1-C_4$ -alkylaryl,
 $-(C=O)-C_1-C_4$ -alkylhetaryl or $-SO_2$ -aryl.

- 25 2. A process as claimed in claim 1, which is carried out in an inert aprotic solvent.
- 30 3. A process as claimed in claim 1 or 2, which is carried out at temperatures below $-15^\circ C$.
- 35 4. A process as claimed in any of claims 1 to 3, wherein the reaction to give compounds of the formula I as set forth in claim 1 is complete within 10 hours.
- 40 5. A process as claimed in any of claims 1 to 4, which is carried out on a solid support ($= R^5$).
- 45 6. A compound of the formula I



(I)

in which the variables and substituents have the meanings stated in claim 1.

7. A compound of the formula Ia

5



10

in which the variables and substituents have the meanings stated in claim 1, and at least one of the substituents R^2 , R^3 or R^3' is a polymeric protective group (= R^5).

15 8. The use of a process as claimed in any of claims 1 to 5 for preparing substance libraries.

9. The use of compounds of the formula I or formula Ia as claimed in claim 6 or claim 7 for chemical syntheses.

20

10. The use as claimed in claim 9 for carotenoid, vitamin or active ingredient syntheses.

25

30

35

40

45

TS

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS**

REC'D 10 MAY 2001

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 0050/048937	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/02275	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 01/04/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 06/04/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07F3/02		
Anmelder BASF AKTIENGESELLSCHAFT et al.		
<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.</p>		
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts II <input type="checkbox"/> Priorität III <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV <input checked="" type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderliche Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen VII <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung 		

Datum der Einreichung des Antrags 19/08/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 08.05.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde: Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Döpfer, K-P Tel. Nr. +49 89 2399 8547



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/02275

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-19 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-10 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

Beschreibung, Seiten:
 Ansprüche, Nr.:
 Zeichnungen, Blatt:

3. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:
 - die Ansprüche eingeschränkt.
 - zusätzliche Gebühren entrichtet.
 - zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
 - weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/02275

3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3

- erfüllt ist
 aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
siehe Beiblatt

4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:

- alle Teile.
 die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. beziehen.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche 1-5,7,8 Nein: Ansprüche 6,9,10 teilweise
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche 1-5,7 Nein: Ansprüche 6,8-10 teilweise
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1-10 Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

siehe Beiblatt

Zu Punkt I

Grundlage des Berichts

Zu Punkt IV

Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Die vorliegenden Ansprüche besitzen durch die die Neuheit und erfinderische Tätigkeit beeinträchtigende Offenbarung der Dokumente D1-D6 kein gemeinsames besonderes technisches Merkmal gemäß Regel 13.2, das sowohl neu als auch erfinderisch gegenüber dem Stand der Technik ist, welches als einheitliches erfinderisches Konzept im Sinne von Regel 13.1 PCT dienen könnte. Daher ist der vorliegende Anspruchssatz als uneinheitlich *a posteriori* anzusehen. Separate Gruppen von Erfindungen sind (i) Grignard-Verbindungen enthaltend Substituenten, die weiter mit Elektrophilen reagieren können (sowie ihr Herstellungsverfahren nach Anspruch 1) und (ii) alle übrigen Verbindungen, die ebenfalls nach dem Verfahren des Anspruchs 1 herstellbar aber schon bekannt sind.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: WO 97 05110 A (RHONE-POULENC RORER SA) 13. Februar 1997
D2: CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 118, no. 17, 26. April 1993 Columbus, Ohio, US; abstract no. 168831a, IKOMA, Y. ET AL.: 'preparation of benzene- and/or thiophene-containing unsymmetrical tricyclic compounds by cross-coupling of grignard reagents with dihalogenated cyclic compounds' XP002106082 & JP 04 282326 A (YUKI GOSEI KOGYO CO., LTD.)

- D3: EVANS, D.F. ET AL.: 'studies on grignard reagents. part i. fluorine nuclear magnetic resonance spectra of fluoroaryl graignard reagents' J. CHEM. SOC. (A), 1967, Seiten 1643-1648, XP002106079
- D4: CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 86, no. 1, 3. Januar 1977 Columbus, Ohio, US; abstract no. 5381k, BUSCH, N. ET AL.: 'tetrahydro-1,4-oxazines. I. New synthesis method and a study of their interaction with tryptaminergic D receptors' XP002106081 & EUR. J. MED. CHEM.-CHIM. THER., Bd. 11, Nr. 3, 1976, Seiten 201-207,
- D5: KABALKA, G.W. ET AL.: 'synthesis of aromatic amines using allyl azide' TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 38, Nr. 33, 1997, Seiten 5777-5778, XP004085869
- D6: Angew. Chem. **108**(20):2437-2488(1996) (eingeführt durch den Prüfer)

2. Die vorliegende Anmeldung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Organomagnesiumverbindungen des Grignard-Typs R-Mg-X (Ansprüche 1-5), auf Organomagnesiumverbindungen des Grignard-Typs R-Mg-X *per se* (Ansprüche 6, 7), Verwendung des Verfahrens zur Herstellung von Substanzbibliotheken (Anspruch 8) und Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) oder (Ia) für Synthesen (Ansprüche 8 und 9).

3. Neuheit (Artikel 33(2) PCT) und erforderliche Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT

3.1 D1 (s. unter "intermediate 8" (S. 24)), D2 (s. Zusammenfassung), D3 (s. Tabellen 1 und 2, s. Abschnitt Experimental), D4 (s. Zusammenfassung) und D5 (s. 5778, table) beschreiben Verbindungen, die unter die allgemeine Formel (I) des Anspruchs 6 fallen.

D1 und D4 offenbaren die Verwendung der Grignardverbindungen in einer Wirkstoffsynthese. Damit sind die Ansprüche 9 und 10 neuheitsschädlich getroffen. Die anderen Dokumente sind relevant für die Neuheit von Anspruch 9. In summa sind die Gegenstände der Ansprüche 6, 9 und 10 als nicht neu anzusehen (Artikel 33(2) PCT).

3.2 Das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen des Grignardtyps, die elektrophil angreifbare Gruppen enthalten (Ansprüche 1-5) ist bis dato noch nicht offenbart und stellt die Lösung eines allgemein bekannten technischen Problems

dar. Keines der zitierten Dokumente des Standes der Technik schlägt die beanspruchte Lösung vor, die in ihrer Einfachheit, nämlich der Durchführung der Reaktion bei niedrigeren Temperaturen, für den Fachmann auf dem Gebiet der Grignardverbindungen überraschend ist. Damit sind die Kriterien für das Vorliegen von Neuheit und erforderlicher Tätigkeit für jene Ansprüche 1-5 hinsichtlich des Gegenstandes Herstellung von Grignardverbindungen enthaltend Substituenten, die Weiterreaktionen mit elektrophilen Reagenzien eingehen können erfüllt (Artikel 33(2)(3) PCT).

- 3.3 Verbindungen der Formel Ia (Anspruch 7) sind aus dem Stand der Technik nicht bekannt und werden in Verbindung mit den oben gemachten Einschränkungen (Anwesenheit von elektrophil angreifbaren Gruppen) ebenfalls als erforderlich angesehen.
- 3.4 Die erforderliche Tätigkeit der Verwendung von polymergebundenen Grignardverbindungen zur Herstellung von Molekülbibliotheken im allgemeinen muß im Lichte des Artikels von Balkenhohl et al. (Angew. Chem. **108**(20):2437-2488(1996) = D6) allerdings in Zweifel gezogen werden (Anspruch 8, Artikel 33(3) PCT). Dies gilt nicht für die als neu und erforderlich betrachteten Verbindungen.

4. Gewerbliche Anwendbarkeit (Artikel 33(4) PCT)

Alle vorliegenden Ansprüche genügen den Kriterien des Artikels 33(4) PCT hinsichtlich ihrer gewerblichen Anwendbarkeit.

Zu Punkt VII

Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

1. Die zitierte deutsche Anmeldung Aktenzeichen 19709118.0 steht im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 (a) (ii) PCT, die Zitierung der veröffentlichten Dokumente des Standes der Technik fordert.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/02275

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-19 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

9,10 ursprüngliche Fassung

1-8 eingegangen am 06/03/2000 mit Schreiben vom 02/03/2000

Zeichnungen, Blätter:

1/2,2/2 eingegangen am 06/03/2000 mit Schreiben vom 02/03/2000

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

Beschreibung, Seiten:
 Ansprüche, Nr.:
 Zeichnungen, Blatt:

3. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 0050/048937	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/02275	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 01/04/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 06/04/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07F3/02		
Anmelder BASF AKTIENGESELLSCHAFT et al.		
<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt 3 Blätter.</p>		
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts II <input type="checkbox"/> Priorität III <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderliche Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen VII <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		

Datum der Einreichung des Antrags 19/08/1999	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 31.05.00
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 eprmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Döpfer, K-P Tel. Nr. +49 89 2399 8547



**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/02275

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-8
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-8
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-8
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

siehe Beiblatt

Zu Punkt I

Grundlage des Berichts

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 97 05110 A (RHONE-POULENC RORER SA) 13. Februar 1997
D2: CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 118, no. 17, 26. April 1993 Columbus, Ohio, US; abstract no. 168831a, IKOMA, Y. ET AL.: 'preparation of benzene-and/or thiophene-containing unsymmetrical tricyclic compounds by cross-coupling of grignard reagents with dihalogenated cyclic compounds' XP002106082 & JP 04 282326 A (YUKI GOSEI KOGYO CO., LTD.)
D3: EVANS, D.F. ET AL.: 'studies on grignard reagents. part i. fluorine nuclear magnetic resonance spectra of fluoroaryl graignard reagents' J. CEM. SOC. (A), 1967, Seiten 1643-1648, XP002106079
D4: CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 86, no. 1, 3. Januar 1977 Columbus, Ohio, US; abstract no. 5381k, BUSCH, N. ET AL.: 'tetrahydro-1,4-oxazines. I. New synthesis method and a study of their interaction with tryptaminergic D receptors' XP002106081 & EUR. J. MED. CHEM.-CHIM. THER., Bd. 11, Nr. 3, 1976, Seiten 201-207,
D5: KABALKA, G.W. ET AL.: 'synthesis of aromatic amines using allyl azide' TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 38, Nr. 33, 1997, Seiten 5777-5778, XP004085869

2. Die vorliegende Anmeldung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Organomagnesiumverbindungen des Grignard-Typs R-Mg-X (Ansprüche 1-5), auf Organomagnesiumverbindungen des Grignard-Typs R-Mg-X *per se* (Ansprüche 6, 7), Verwendung des Verfahrens zur Herstellung von Substanzbibliotheken (Anspruch 8).

3. Neuheit (Artikel 33(2) PCT) und erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

- 3.1 Das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen des Grignardtyps, die elektrophil angreifbare Gruppen enthalten (Ansprüche 1-5) ist bis dato noch nicht offenbart und stellt die Lösung eines allgemein bekannten technischen Problems dar. Keines der zitierten Dokumente des Standes der Technik schlägt die beanspruchte Lösung vor, die in ihrer Einfachheit, nämlich der Durchführung der Reaktion bei niedrigeren Temperaturen, für den Fachmann auf dem Gebiet der Grignardverbindungen überraschend ist. Damit sind die Kriterien für das Vorliegen von Neuheit und erfinderischer Tätigkeit für jene Ansprüche 1-5 hinsichtlich des Gegenstandes Herstellung von Grignardverbindungen enthaltend Substituenten, die Weiterreaktionen mit elektrophilen Reagenzien eingehen können erfüllt (Artikel 33(2)(3) PCT).
- 3.2 Verbindungen der Formel Ia (Anspruch 7) sind aus dem Stand der Technik nicht bekannt und werden in Verbindung mit den oben gemachten Einschränkungen (Anwesenheit von elektrophil angreifbaren Gruppen) ebenfalls als erfinderisch angesehen.

4. Gewerbliche Anwendbarkeit (Artikel 33(4) PCT)

Alle vorliegenden Ansprüche genügen den Kriterien des Artikels 33(4) PCT hinsichtlich ihrer gewerblichen Anwendbarkeit.

Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

1. Die zitierte deutsche Anmeldung mit dem Aktenzeichen 19709118.0 steht im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 (a) (ii) PCT, die eine Erwähnung der veröffentlichten Dokumente des Standes der Technik fordert.

1

M 06 · 03 · 00

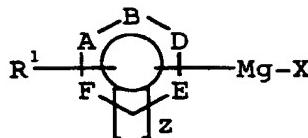
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen
 5 Formel I

EPO - Munich
28

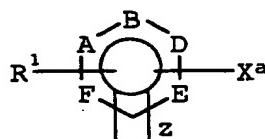
(I) 06. März 2000

10



dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel II

15



(II)

20

mit Verbindungen der Formel R^4MgX (III) bei Temperaturen kleiner $0^\circ C$ umsetzt,

wobei die Substituenten und Variablen in den Formeln I, II und III folgende Bedeutung haben:

25

$Z = 0, 1$

$X = \text{Halogen}, R^2$

30

$X^a = Br, I$

A, B, D und E

unabhängig voneinander CH, CR², N, P oder CR³

35

F = O, S, NR⁶, CR² oder CR³, wenn $z = 0$, oder CH, CR², N, P oder CR³, wenn $z = 1$,

40

wobei zwei benachbarte Variablen A, B, D, E oder F zusammen einen weiteren substituierten oder unsubstituierten aromatischen, gesättigten oder teilweise gesättigten Ring mit 5 bis 8 Atomen im Ring bilden können, der ein oder mehrere Heteroatome wie O, N, S, P enthalten kann und wobei nicht mehr als drei der Variablen A, B, D, E oder F ein Heteroatom sind,

45

M 06 · 03 · 00

2

R¹ = COOR², CN, CONR³R^{3'}, Halogen

R² = substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder
unverzweigtes C₁-C₁₀-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-,
5 C₁-C₄-Alkylaryl-, C₁-C₄-Alkylhetaryl-, R⁵,

R³ = Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes, ver-
zweigtes oder unverzweigtes -OC₁-C₁₀-Alkyl, -OC₃-C₁₀-
10 Cycloalkyl, -OC₁-C₄-Alkylaryl, -OC₁-C₄-Alkylhetaryl, R^{3'}
oder R⁵,

R^{3'} = Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes, ver-
zweigtes oder unverzweigtes C₁-C₁₀-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cyclo-
alkyl-, C₁-C₄-Alkylaryl-, C₁-C₄-Alkylhetaryl-, R⁵,

15 R⁴ = substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder
unverzweigtes C₁-C₁₀-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-,
C₁-C₄-Alkylaryl-, C₁-C₄-Alkylhetaryl- oder Halogen,

20 R⁵ = ein fester Träger,

25 R⁶ = substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes
oder unverzweigtes C₁-C₁₀-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-,
C₁-C₄-Alkylaryl-, C₁-C₄-Alkylhetaryl-, substituiertes
oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes
-(C=O)-C₁-C₁₀-Alkyl, -(C=O)-C₃-C₁₀-Cycloalkyl,
-(C=O)-C₁-C₄-Alkylaryl, -(C=O)-C₁-C₄-Alkylhetaryl
oder -SO₂-Aryl.

30 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das
Verfahren in einem inertem aprotischen Lösungsmittel durch-
geführt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
35 daß das Verfahren bei Temperaturen kleiner -15°C durchgeführt
wird.

4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeich-
net, daß die Umsetzung zu Verbindungen der Formel I nach
40 Anspruch 1 innerhalb 10 Stunden beendet ist.

5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeich-
net, daß das Verfahren an einem festen Träger (= R⁵) durch-
geföhrt wird.

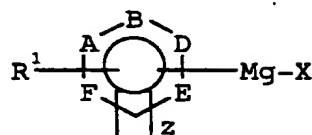
45

3

M 06 · 03 · 00

6. Verbindungen der Formel I

5



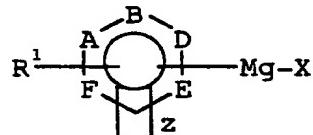
(I)

in denen $R^1 = COOR^2$, CN oder $CONR^3R^{3'}$ bedeutet und die weiteren Variablen und Substituenten die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben.

10

7. Verbindungen der Formel Ia

15



(Ia)

in der die Variablen und Substituenten die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben und mindestens einer der Substituenten R^2 , R^3 oder $R^{3'}$ eine polymere Schutzgruppe (= R^5) ist.

20

8. Verwendung eines Verfahrens gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 zur Herstellung von Substanzbibliotheken.

25

30

35

40

45

PCT

ELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07F 3/02, C07B 49/00, 61/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/51609 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 14. Oktober 1999 (14.10.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/02275		(81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 1. April 1999 (01.04.99)		
(30) Prioritätsdaten: 198 15 078.4 6. April 1998 (06.04.98) DE 198 16 414.9 14. April 1998 (14.04.98) DE 198 36 408.3 12. August 1998 (12.08.98) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).		
(72) Erfinder; und		
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): BOYMOND, Laure [FR/FR]; 16, rue des Célestins, F-78000 Versailles (FR). ROTTLÄNDER, Mario [DE/DE]; Friedrich-Ebert-Strasse 117/405, D-35039 Marburg (DE). CAHIEZ, Gérard [FR/FR]; 58, rue de Turbigo, F-75003 Paris (FR). KNOCHEL, Paul [DE/DE]; Friedrichsstrasse 8, D-35037 Marburg (DE).		
(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).		

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING GRIGNARD COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON GRIGNARDVERBINDUNGEN

(57) Abstract

The invention relates to a method for producing grignard compounds of formula (I). The invention also relates to compounds of formula (I) in polymer bonded compounds of formula (Ia). The invention further relates to the use of the inventive method to produce substance libraries and to the use of compounds of formulae (I) and (Ia) in chemical synthesis.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Grignardverbindungen der Formel (I). Die Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der Formel (I) sowie polymergebundene Verbindungen der Formel (Ia). Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung des Verfahrens zur Herstellung von Substanzbibliotheken sowie die Verwendung der Verbindungen der Formeln (I) und (Ia) in der chemischen Synthese.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verfahren zur Herstellung von Grignardverbindungen

Beschreibung

5

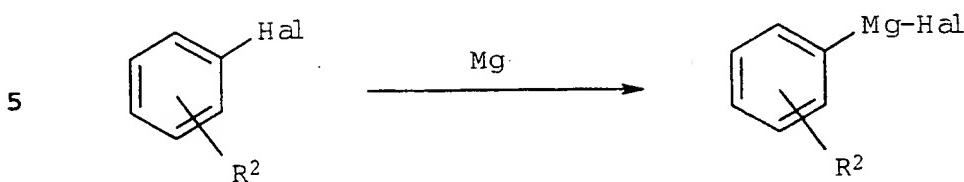
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Grignardverbindungen der Formel I. Die Erfindung betrifft außerdem Verbindungen der Formel I sowie polymergebundene Verbindungen der Formel Ia. Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung des Verfahrens zur Herstellung von Substanzbibliotheken sowie die Verwendung der Verbindungen der Formeln I und Ia in der chemischen Synthese.

Grignardverbindungen sind wertvolle Zwischenstufen in der organischen Synthese. Sie gehören zu den wichtigsten Verbindungsklassen in der organischen Synthesechemie. Ihre Umsetzung mit elektrophilen Substanzen erlaubt die Herstellung der unterschiedlichsten Verbindungen. Aus der Literatur sind eine Vielzahl von Synthesen bekannt, in denen Grignardverbindungen verwendet werden (siehe: 15 Handbook of Grignard-Reagents, Eds. G.S. Silverman, P.E. Rakita, Marcel Dekker, Inc., 1996). Grignardverbindungen besitzen eine gute Reaktivität bei befriedigender Chemoselektivität (siehe Posner G. H. Org. React., Vol. 22, 1975: 253, Lipshutz et al., Org. React., Vol. 41, 1992: 135, Luh T.-Y. Chem. Res., Vol 24, 20 1991: 257 oder Tamao et al., J. Am. Chem. Soc., Vol. 94, 1972: 4374). In DE 196 32 643 wird beispielsweise die Synthese von Zwischenprodukten für Angiotensin-II-Inhibitoren über eine Grignardverbindung beschrieben. DE 25 41 438 und DE 19 64 405 beschreiben die Synthese von Riechstoffen über Grignardsynthesen 25 beispielsweise für die Kosmetik.

In der deutschen Anmeldung (Aktenzeichen 19709118.0) wird die Synthese von Pflanzenwirkstoffen mittels einer Grignardverbindung, die als Substituenten Thioalkylether oder Halogen 35 trägt, beschrieben

Üblicherweise werden sie gemäß Schema I hergestellt, indem ein entsprechendes Alkyl- oder Arylhalogenid mit metallischem Magnesium oder einer anderen Magnesiumquelle umgesetzt wird. Die 40 Methoden hierzu sind dem Fachmann bekannt und können in Handbook of Grignard-Reagents, Eds. G.S. Silverman, P.E. Rakita, Marcel Dekker, Inc., 1996 nachgelesen werden.

Schema I: Klassische Herstellung von Grignardverbindungen



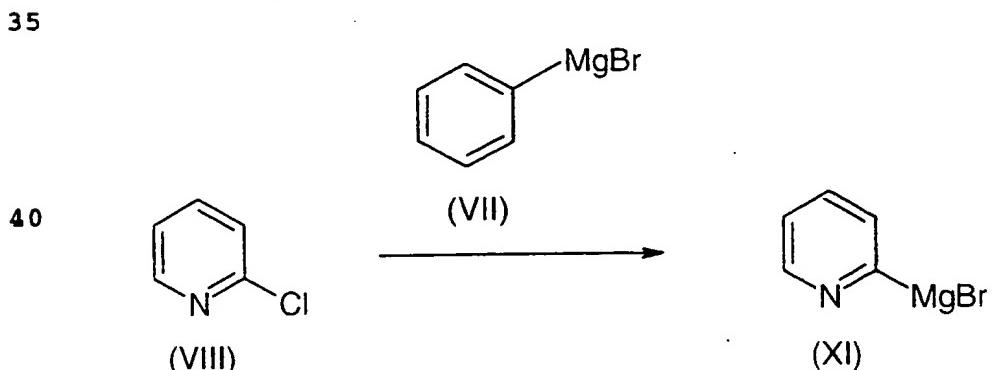
All diesen Umsetzungen ist jedoch gemeinsam, daß sie unter recht drastischen Reaktionsbedingungen (Temperaturen > 0°C, zumeist sogar bei Temperaturen > +40°C durchgeführt werden. Diese Bedingungen erlauben es aber nicht, daß weitere funktionelle Gruppen wie Ester oder Nitrilgruppen, die mit einer Grignardverbindung als Elektrophil reagieren können, im Molekül enthalten sind, da es unter diesen Bedingungen dann zur Oligomerisierung, Reduktion oder anderen Nebenreaktionen kommen würde.

In Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 1520, Angew. Chem., Vol. 81, 1969: 293., J. Organomet. Chem., C21 G, 1971: 33, J. Organomet. Chem. 20 Vol. 113, 1976: 107 und J. Organomet. Chem. Vol. 54, 1973: 123 wird die Herstellung von Arylgrignardverbindungen durch Halogen-Magnesiumtausch beschrieben.

Die dort angewendeten Bedingungen und Reagentien erlauben es aber nicht, Grignardverbindungen mit funktionellen Gruppen wie Estern, Nitrile oder Amide herzustellen, die mit einem Elektrophil reagieren.

So wird beispielsweise in J. Organomet. Chem., Vol. 113, 1976: 30 107 die Herstellung des 2-Pyridyl-magnesiumbromids (XI) ausgehend von Phenylmagnesiumbromid (VII) und 2-Chlorpyridin (VIII) gemäß Schema II beschrieben.

Schema II: Synthese von 2-Pyridyl-magnesiumbromid



3

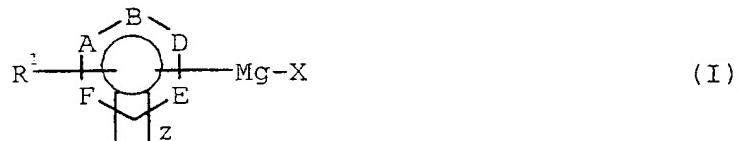
Die Reaktionsbedingungen sind jedoch dergestalt, daß funktionelle Gruppen im Molekül sofort umgesetzt werden würden.

Daher ist die einfache Herstellung von Grignardverbindungen, die 5 funktionelle Gruppen, die mit Elektrophilen reagieren, enthalten, bisher nicht bekannt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein Verfahren zur Synthese von Grignardverbindungen bereitzustellen, die für die 10 weitere vielfältige chemische Synthese weitere funktionelle Gruppen enthalten, die mit Elektrophilenreagentien reagieren können.

Diese Aufgabe wurde durch ein Verfahren zur Herstellung von 15 Verbindungen der allgemeinen Formel I

20



dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel II

25



30 mit Verbindungen der Formel R^4MgX (III) bei Temperaturen kleiner 0°C umsetzt,

wobei die Substituenten und Variablen in den Formeln I, II und III folgende Bedeutung haben:

35

$Z = 0, 1$

$X =$ Halogen wie Cl, Br, I oder R^2

40 $X^a =$ Br, I

A, B, D und E

unabhängig voneinander CH, CR^2 , N, P oder CR^3

45 F = O, S, NR^6 , CR^2 oder CR^3 ; wenn $z = 0$, oder CH, CR^2 , N, P oder CR^3 , wenn $z = 1$,

wobei zwei benachbarte Variablen A, B, D, E oder F zusammen einen weiteren substituierten oder unsubstituierten aromatischen, gesättigten oder teilweise gesättigten Ring mit 5 bis 8 Atomen im Ring bilden können, der ein oder mehrere Heteroatome wie O, N, S, 5 P enthalten kann und wobei nicht mehr als drei der Variablen A, B, D, E oder F ein Heteroatom sind, gelöst,

Vorzugsweise bedeuten nicht mehr als drei der Variablen A, B, D, E oder F gleichzeitig Stickstoff in den Verbindungen der Formeln 10 I, Ia und II. Ist z = 0, so können vorteilhaft weitere Heteroatome wie Sauerstoff oder Schwefel zusätzlich zum Stickstoff oder anstelle des Stickstoffs im Ring enthalten sein, wobei maximal ein Schwefel- oder Sauerstoffatom im 5-Ring enthalten sein können. Beispielhaft seien 5-Ringheterozyklen mit Grundkörpern wie 15 Pyrrol, Pyrazol, Imidazol, Triazol, Oxazol, Isoxazol, Isothiazol, Thiazol, Furazan, Oxadiazol, Thioxazol, Thiophen oder Furan genannt. Für 6-Ringheterozyklen seien Zyklen mit Grundkörpern wie Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Pyridazin oder Triazin beispielhaft genannt. Sowohl für z = 0 als auch für z = 1 kann ein Phosphor- 20 atom vorteilhaft im Ring als alleiniges Heteroatom enthalten sein.

R¹ = COOR², CN, CONR³R^{3'}, Halogen

25 R² = substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₁₀-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylaryl-, C₁-C₄-Alkylhetaryl-, R⁵,

30 R³ = Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes -OC₁-C₁₀-Alkyl, -OC₃-C₁₀-Cycloalkyl, -OC₁-C₄-Alkylaryl, -OC₁-C₄-Alkylhetaryl, R^{3'} oder R⁵,

35 R^{3'} = Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₁₀-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylaryl-, C₁-C₄-Alkylhetaryl-, R⁵,

40 R⁴ = substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₁₀-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylaryl-, C₁-C₄-Alkylhetaryl- oder Halogen wie Cl, Br, J, bevorzugt Br oder J,

R⁵ = ein fester Träger, bevorzugt eine polymere Schutzgruppe,

45 R⁶ = substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₁₀-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylaryl-, C₁-C₄-Alkylhetaryl-, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes -(C=O)-C₁-C₁₀-

5

Alkyl, -(C=O)-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, -(C=O)-C₁-C₄-Alkylaryl,
-(C=O)-C₁-C₄-Alkylhetaryl oder -SO₂-Aryl.

R¹ bezeichnet in den Verbindungen der Formeln I und II COOR², CN,
5 CONR³R^{3'}, Halogen wie F, Cl:

R² bezeichnet in den Verbindungen der Formeln I und II substi-
tuiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes
C₁-C₁₀-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylaryl-, C₁-C₄-Alkyl-
10 hetaryl- oder R⁵,

Als Alkylreste seien substituierte oder unsubstituierte ver-
zweigte oder unverzweigte C₁-C₁₀-Alkylketten wie beispielsweise
Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-
15 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl,
2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl,
n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl,
2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethyl-
butyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl,
20 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl,
1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methyl-
propyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder
n-Decyl genannt.

25 Als Cycloalkylreste in der Formel seien beispielhaft substi-
tuierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte
C₃-C₁₀-Cycloalkylreste mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Ring oder
Ringsystem wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl,
Cycloheptyl, 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 1-Propyl-
30 cyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-
Butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclo-
propyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl genannt. Die
Cycloalkylreste können auch Heteroatome wie S, N und O im Ring
enthalten.

35 Als C₁-C₄-Alkylaryl seien substituierte und unsubstituierte ver-
zweigtkettige oder unverzweigtkettige C₁-C₄-Alkyl-phenyl- oder
C₁-C₄-Alkyl-naphthylreste wie Methylphenyl, Ethylphenyl, Propyl-
phenyl, 1-Methylethylphenyl, Butylphenyl, 1-Methylpropylphenyl,
40 2-Methylpropylphenyl, 1,1-Dimethylethylphenyl, Methylnaphthyl,
Ethylnaphthyl, Propylnaphthyl, 1-Methylethylnaphthyl, Butyl-
naphthyl, 1-Methylpropylnaphthyl, 2-Methylpropylnaphthyl oder
1,1-Dimethylethylnaphthyl genannt.

Als Alkylhetarylreste seien substituierte und unsubstituierte verzweigtkettige oder unverzweigtkettige C₁-C₄-Alkylhetarylreste, die ein oder mehrere Stickstoff-, Schwefel- und/oder Sauerstoffatome im Ring oder Ringsystem enthalten, genannt.

5

R² kann auch ein fester Träger R⁵ sein (Definition des Trägers siehe unten).

Als Substituenten der genannten Reste von R² kommen prinzipiell 10 bis auf Ketone oder Aldehyde alle denkbaren Substituenten in Frage beispielsweise ein oder mehrere Substituenten wie Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Alkoxy, Benzyloxy, Phenyl oder Benzyl.

15 R³ bezeichnet im Substituent R¹ Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes -OC₁-C₁₀-Alkyl-, -OC₃-C₁₀-Cycloalkyl-, -OC₁-C₄-Alkylaryl-, -OC₁-C₄-Alkylhetaryl-, R^{3'} oder R⁵.

Als -O-Alkylreste seien substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte -OC₁-C₁₀-Alkylketten (= Alkylhydroxamsäuren, Bindung über den Sauerstoff) genannt. In diesen -O-Alkylresten haben die C₁-C₁₀-Alkylketten folgende Bedeutung Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 25 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 30 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl.

Als -O-Cycloalkylreste im Rest R³ seien beispielhaft substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte -OC₃-C₁₀-Cycloalkylreste mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Ring oder Ringsystem genannt, wobei die C₃-C₁₀-Cycloalkylreste folgende Bedeutung haben: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 40 1-Propylcyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-Butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclopropyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl. Die Cycloalkylreste können auch Heteroatome wie S, N und O im Ring enthalten.

Als -O-C₁-C₄-Alkylaryl seien substituierte und unsubstituierte verzweigtkettige oder unverzweigtkettige -O-C₁-C₄-Alkylarylreste genannt, wobei die C₁-C₄-Alkylarylreste folgende Bedeutung haben: C₁-C₄-Alkyl-phenyl- oder C₁-C₄-Alkyl-naphthylreste wie Methyl-

- 5 phenyl, Ethylphenyl, Propylphenyl, 1-Methylethylphenyl, Butyl-phenyl, 1-Methylpropylphenyl, 2-Methylpropylphenyl, 1,1-Dimethyl-ethylphenyl, Methylnaphthyl, Ethylnaphthyl, Propylnaphthyl, 1-Methylethynaphthyl, Butylnaphthyl, 1-Methylpropynaphthyl, 2-Methylpropynaphthyl oder 1,1-Dimethylethynaphthyl.

10

Als -O-Alkylhetarylreste seien substituierte und unsubstituierte verzweigtkettige oder unverzweigtkettige -O-C₁-C₄-Alkylhetarylreste, die ein oder mehrere Stickstoff-, Schwefel- und/oder Sauerstoffatome im Ring oder Ringsystem enthalten, genannt.

15

R³ kann auch ein fester Träger R⁵ sein (Definition des Trägers siehe unten) oder R³'.

- Alle vorstehend genannten Reste des Substituenten R³ sind über 20 den Sauerstoff gebunden und bilden im Falle des unter R¹ genannten Restes CONR³R³' sogenannte Hydroxamsäuren, ansonsten Ether. Als Substituenten der genannten Reste von R³ kommen prinzipiell bis auf Ketone oder Aldehyde alle denkbaren Substituenten in Frage beispielsweise ein oder mehrere Substituenten wie Halogen 25 wie Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Alkoxy, Benzyloxy, Phenyl oder Benzyl.

- R³' bezeichnet im Substituent R¹ Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₁₀-Alkyl-, 30 C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylaryl-, C₁-C₄-Alkylhetaryl-, R³' oder R⁵.

- Als Alkylreste seien substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte C₁-C₁₀-Alkylketten wie beispielsweise 35 Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethyl-40 butyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methyl-propyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl genannt.

45

Als Cycloalkylreste in der Formel seien beispielhaft substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte C₃-C₁₀-Cycloalkylreste mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Ring oder Ringsystem wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl,

- 5** Cycloheptyl, 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 1-Propylcyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-Butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclopropyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl genannt. Die Cycloalkylreste können auch Heteroatome wie S, N und O im Ring

10 enthalten.

Als C₁-C₄-Alkylaryl seien substituierte und unsubstituierte verzweigtkettige oder unverzweigtkettige C₁-C₄-Alkyl-phenyl- oder C₁-C₄-Alkyl-naphthylreste wie Methylphenyl, Ethylphenyl, Propyl-

- 15** phenyl, 1-Methylethylphenyl, Butylphenyl, 1-Methylpropylphenyl, 2-Methylpropylphenyl, 1,1-Dimethylethylphenyl, Methylnaphthyl, Ethylnaphthyl, Propylnaphthyl, 1-Methylethylnaphthyl, Butylnaphthyl, 1-Methylpropynaphthyl, 2-Methylpropynaphthyl oder 1,1-Dimethylethylnaphthyl genannt.

20

Als Alkylhetarylreste seien substituierte und unsubstituierte verzweigtkettige oder unverzweigtkettige C₁-C₄-Alkylhetarylreste, die ein oder mehrere Stickstoff-, Schwefel- und/oder Sauerstoffatome im Ring oder Ringsystem enthalten, genannt.

25

R^{3'} kann auch ein fester Träger R⁵ sein (Definition des Trägers siehe unten).

- Als Substituenten der genannten Reste von R^{3'} kommen prinzipiell **30** bis auf Ketone oder Aldehyde alle denkbaren Substituenten in Frage beispielsweise ein oder mehrere Substituenten wie Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Alkoxy, Benzyloxy, Phenyl oder Benzyl.

- 35** R⁴ bezeichnet in der Formel R⁴MgX (III) substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₁₀-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylaryl-, C₁-C₄-Alkylhetaryl- oder Halogen wie Chlor, Brom oder Jod, bevorzugt Brom oder Jod.

- 40** Als Alkylreste seien substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte C₁-C₁₀-Alkylketten wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, **45** n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl,

2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl genannt.

5

Als Cycloalkylreste seien beispielhaft substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte C_3-C_{10} -Cycloalkylreste mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Ring oder Ringsystem wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl,

10 Cycloheptyl, 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 1-Propylcyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-Butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclopropyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl genannt. Die Cycloalkylreste können auch Heteroatome wie S, N und O im Ring

15 enthalten.

Als C_1-C_4 -Alkylaryl seien substituierte und unsubstituierte verzweigtkettige oder unverzweigtkettige C_1-C_4 -Alkyl-phenyl- oder C_1-C_4 -Alkyl-naphthylreste wie Methylphenyl, Ethylphenyl, Propyl-

20 phenyl, 1-Methylethylphenyl, Butylphenyl, 1-Methylpropylphenyl, 2-Methylpropylphenyl, 1,1-Dimethylethylphenyl, Methylnaphthyl, Ethylnaphthyl, Propylnaphthyl, 1-Methylethynaphthyl, Butyl-naphthyl, 1-Methylpropylnaphthyl, 2-Methylpropylnaphthyl oder 1,1-Dimethylethylnaphthyl genannt.

25

Als Alkylhetarylreste seien substituierte und unsubstituierte verzweigtkettige oder unverzweigtkettige C_1-C_4 -Alkylhetarylreste, die ein oder mehrere Stickstoff-, Schwefel- und/oder Sauerstoffatome im Ring oder Ringsystem enthalten, genannt.

30

Als Substituenten der genannten Reste von R⁴ kommen prinzipiell bis auf Ketone oder Aldehyde alle denkbaren Substituenten in Frage beispielsweise ein oder mehrere Substituenten wie Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Alkyl, 35 Cycloalkyl, Aryl, Alkoxy, Benzyloxy, Phenyl oder Benzyl.

R⁶ bezeichnet substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C_1-C_{10} -Alkyl-, C_3-C_{10} -Cycloalkyl-, C_1-C_4 -Alkylaryl-, C_1-C_4 -Alkylhetaryl-, substituiertes oder unsubstituiertes,

40 verzweigtes oder unverzweigtes -(C=O)-C₁-C₁₀-Alkyl, -(C=O)-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, -(C=O)-C₁-C₄-Alkylaryl, -(C=O)-C₁-C₄-Alkylhetaryl oder -SO₂-Aryl.

Als Alkylreste seien substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte C_1-C_{10} -Alkylketten wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl,

10

2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl,
5 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl genannt.

10 Als Cycloalkylreste in der Formel seien beispielhaft substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte C₃-C₁₀-Cycloalkylreste mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Ring oder Ringsystem wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 1-Propylcyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-Butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclopropyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl genannt. Die Cycloalkyireste können auch Heteroatome wie S, N und O im Ring enthalten.
20

Als C₁-C₄-Alkylaryl seien substituierte und unsubstituierte verzweigtkettige oder unverzweigtkettige C₁-C₄-Alkyl-phenyl- oder C₁-C₄-Alkyl-naphthylreste wie Methylphenyl, Ethylphenyl, Propylphenyl, 1-Methylethylphenyl, Butylphenyl, 1-Methylpropylphenyl, 25 2-Methylpropylphenyl, 1,1-Dimethylethylphenyl, Methylnaphthyl, Ethylnaphthyl, Propylnaphthyl, 1-Methylethylnaphthyl, Butylnaphthyl, 1-Methylpropylnaphthyl, 2-Methylpropylnaphthyl oder 1,1-Dimethylethylnaphthyl genannt.

30 Als Alkylhetarylreste seien substituierte und unsubstituierte verzweigtkettige oder unverzweigtkettige C₁-C₄-Alkylhetarylreste, die ein oder mehrere Stickstoff-, Schwefel- und/oder Sauerstoffatome im Ring oder Ringsystem enthalten, genannt.

35 Als -(C=O)-Alkylreste seien substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte -(C=O)-C₁-C₁₀-Alkylketten (= Bindung über den Kohlenstoff an dem über die Doppelbindung der Sauerstoff hängt) genannt. In diesen -(C=O)-Alkylresten haben die C₁-C₁₀-Alkylketten folgende Bedeutung Methyl, Ethyl, n-Propyl,

40 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl,
45 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methyl-

11

propyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl oder n-Decyl.

- Als $-(C=O)-$ Cycloalkylreste im Rest R⁶ seien beispielhaft 5 substituierte oder unsubstituierte verzweigte oder unverzweigte $-(C=O)-C_3-C_{10}$ -Cycloalkylreste mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Ring oder Ringsystem genannt, wobei die C₃-C₁₀-Cycloalkylreste folgende Bedeutung haben: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 10 1-Propylcyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-Butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclopropyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl. Die Cycloalkylreste können auch Heteroatome wie S, N und O im Ring enthalten.

- 15 Als $-(C=O)-C_1-C_4$ -Alkylaryl seien substituierte und unsubstituierte verzweigtkettige oder unverzweigtkettige $-(C=O)-C_1-C_4$ -Alkylarylreste genannt, wobei die C₁-C₄-Alkylarylreste folgende Bedeutung haben: C₁-C₄-Alkyl-phenyl- oder C₁-C₄-Alkyl-naphthyl- 20 reste wie Methylphenyl, Ethylphenyl, Propylphenyl, 1-Methylethyl-phenyl, Butylphenyl, 1-Methylpropylphenyl, 2-Methylpropylphenyl, 1,1-Dimethylethylphenyl, Methylnaphthyl, Ethylnaphthyl, Propynaphthyl, 1-Methylethylnaphthyl, Butylnaphthyl, 1-Methylpropynaphthyl, 2-Methylpropynaphthyl oder 1,1-Dimethylethylnaphthyl.

- 25 Als $-(C=O)-$ Alkylhetarylreste seien substituierte und unsubstituierte verzweigtkettige oder unverzweigtkettige $-(C=O)-C_1-C_4$ -Alkylhetarylreste, die ein oder mehrere Stickstoff-, Schwefel- und/oder Sauerstoffatome im Ring oder Ringsystem enthalten, 30 genannt.

Alle genannten $-(C=O)$ -Reste sind über den Kohlenstoff gebunden, der den Sauerstoff über eine Doppelbindung trägt.

- 35 Als Reste von R⁶ seien seien weiterhin -SO₂-Arylreste wie -SO₂-Phenyl oder -SO₂-Naphthyl genannt. Die Bindung erfolgt über den SO₂-Rest.

- Als Substituenten der genannten Reste von R⁶ kommen prinzipiell 40 bis auf Ketone oder Aldehyde alle denkbaren Substituenten in Frage beispielsweise ein oder mehrere Substituenten wie Halogen wie Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, Hydroxy, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Alkoxy, Benzyloxy, Phenyl oder Benzyl.

- 45 Bei den Verbindungen der Formeln I, Ia und II handelt es sich um aromatische Verbindungen.

12

Das erfindungsgemäße Verfahren wird in der Reaktion vorteilhaft-
terweise so durchgeführt, daß die Verbindung II vorteilhaft in
einem inertem, aprotischen Lösungsmittel beispielsweise Ether wie
Tetrahydrofuran (= THF), Diethylether, Dioxan, Dimethoxyethan
5 oder Methyl-tert.-butylether (= MTB) bei Temperaturen von kleiner
0°C, bevorzugt kleiner -10°C, besonders bevorzugt kleiner -15°C,
ganz besonders bevorzugt bei -40°C oder kleiner mit einer Ver-
bindung der allgemeinen Formel R^4MgX (III) zu Verbindung der
Formel I umgesetzt wird. Prinzipiell können alle dem Fachmann
10 bekannten Verbindungen der Formel R^4MgX zur Herstellung der
Grignardverbindung verwendet werden, bevorzugt werden Diisopropyl-
magnesium oder Dicyclopentylmagnesium verwendet. Die Reaktion
lässt sich allgemein in einem Bereich von -70°C bis 0°C durch-
führen.

15

Umsetzungen bei höheren Temperaturen beispielsweise bei 25°C
führen zu Nebenprodukten und damit deutlich geringeren Ausbeuten.

Unter diesem milden Bedingungen erfolgt der Halogen-Magnesium-
20 Austausch ohne, daß die gebildeten Grignardverbindungen der
Formel II (siehe oben) mit den weiteren im Molekül enthaltenden
funktionellen Gruppen reagieren. Die Verbindungen reagieren nur
in der gewünschten Weise mit dem Elektrophil (siehe Beispiele in
der Tabelle I). Auf diesem Wege sind Umsätze mit dem Elektrophil
25 größer 70%, bevorzugt größer 80%, besonders bevorzugt größer 85%
ganz besonders bevorzugt größer 90% möglich.

Die Reaktion ist in der Regel innerhalb von 10 Stunden, bevor-
zugt innerhalb von 5 Stunden besonders bevorzugt innerhalb von
30 4 Stunden beendet.

Eine Variante des Verfahrens besteht darin, daß nicht direkt die
Dialkylmagnesiumverbindung (III mit $R^4 = R^2 = X$) eingesetzt wird,
sondern eine gut zugänglich Grignardverbindung $X = \text{Hal}$, die dann
35 unter den Reaktionsbedingungen entsprechend dem Schlenk Gleich-
gewicht die Dialkylmagnesiumverbindung bildet, die dann die
eigentliche Reaktion eingeht.

Ein besonderer Vorteil dieses Verfahrens ist, daß auch Ester
40 gebundener Alkohole bevorzugt polymer gebundener Alkohole in
der gewünschten Weise den Halogen-Magnesiumaustausch eingehen.
(Beispiele in Tabelle II)

Die Bindung der Verbindungen der Formel I kann dabei über einen
45 festen Träger (= R^5), wie sie aus der Festphasen-Peptidsynthese
bekannt sind, erfolgen. Nutzbare Träger können, soweit sie mit
der verwendeten Synthesechemie kompatibel sind aus einer Vielzahl

von Materialien bestehen, wobei die Größe, Größenverteilung und Form der Träger je nach Material in weitem Rahmen variieren kann. Bevorzugt werden sphärische Partikel, die vorteilhafterweise in ihrer Größenverteilung homogen sind.

5

Geeignete feste Träger sind beispielsweise Keramik, Glas, Latex, funktionalisierte quervernetzte Polystyrole, Polyacrylamide, Silicagele, oder Harze.

- 10 Um eine Anknüpfung des Reaktanten bzw. eine Abspaltung des Syntheseproduktes nach der Synthese zu ermöglichen, muß der Träger geeignet funktionalisiert oder mit einem Linker versehen sein, der eine entsprechende funktionelle Gruppe besitzt, die eine Anbindung der erfindungsgemäßen Verbindungen ermöglicht.
- 15 Bevorzugt geeignete Träger bzw. Träger-Linker-Konjugate sind beispielsweise Chlorbenzylharz (Merrifieldharz), Rink-Harz (Novabiochem), Sieber-Harz (Novabiochem), Wang-Harz (Bachem), Tentagel-Harze (Rapp-Polymer), Pega-Harz (Polymer Laboratories) oder Polyacrylamide. Besonders bevorzugt ist als Träger Hydroxy-
- 20 benzylharz (Wang-Harz). Ganz besonders bevorzugt sind als polymere Träger bzw. Schutzgruppen beispielsweise Triphenylmethyl, p-Benzyloxybenzylalkohol, 4-(2',4'-Dimethoxyphenyl-hydroxy-methyl)phenoxy-polystyrol oder 4-(2',4'-Dimethoxyphenyl-methyl)-phenoxy-polystyrol.
- 25 Die Anbindung der Verbindung an den Träger bzw. polymeren Träger erfolgt über dem Fachmann bekannte Reaktionen, die beispielsweise aus dem Review von Balkenhohl et al. (Angew. Chem., Vol. 108, 1996: 2436) und der dort zitierten Literatur zu entnehmen sind. Im Falle von Wang-Harz kann die Anbindung beispielsweise über
- 30 einen Ester erfolgen. Dieser kann nach abgeschlossener Synthese mit beispielsweise Trifluoressigsäure vom Harz abgespalten werden.

Auf diese Weise lassen sich die Vorteile der Festphasensynthese, 35 nämlich die automatische Durchführung und Aufarbeitung der Reaktion durch einfaches Waschen und Filtern, nutzen. Unter Verwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens lassen sich so leicht Substanzbibliotheken herstellen.

- 40 Damit ist diese Reaktion sehr gut geeignet, um nach den Prinzipien der Kombinatorischen Chemie bzw. des HSA Substanzbibliotheken zu erzeugen (Angew. Chem., Vol. 108, 1996: 2436), indem zuerst der Halogen-Magnesiumtausch an einem Polymer gebundenen Edukt durchgeführt wird und dieses dann mit einer Vielzahl von
- 45 Elektrophilen (in einem Gefäß zur Erzeugung von Mischungen) umgesetzt wird.

14

Nach Waschen und Filtern werden die Zielprodukte dann unter Bedingungen, die zur Spaltung der Linker-Bindung geeignet sind, von Polymer abgelöst.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln I oder Ia (= R⁵ = fester Träger bevorzugt polymerer Träger) lassen sich vorteilhaft als Ausgangs- bzw. Zwischenprodukte, die sich in vielfältigen Folgereaktionen einsetzen lassen, in der chemischen Synthese verwenden. Beispielhaft seien hier Carotinoid-, Vitamin- oder Wirk-
- 10 10 stoffsynthesen wie Wirkstoffe im Pharma- oder Pflanzenschutzbereich genannt.

Die folgenden Beispiele sollen das Verfahren veranschaulichen ohne eine Einschränkung der Methode zu bedeuten:

15

Beispiele:

A Darstellung von 4-(1-hydroxybenzyl)benzoësäureethylester.

- 20 Eine Lösung von 552 mg (2 mmol) 4-Iod-benzoësäureethylester in 20 ml THF wurde auf -40°C abgekühlt und 1.06 mmol Diisopropylmagnesium in Methyl-tert.-butylether zugegeben. Nach 1 h bei -40°C wurden 233 mg (2.2 mmol) zugegeben. Nach 3 h wurde die Reaktionsmischung hydrolysiert und die org. Phase eingeengt. Chromatographie des Rohproduktes mit Pentan/Ether 4/1 ergab 460 mg (90 %) des Alkohols

Tabelle I gibt die Ergebnisse analoger Umsetzungen mit verschiedenen Elektrophilen wieder.

30

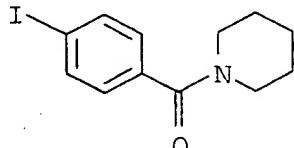
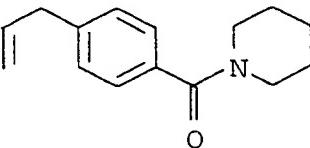
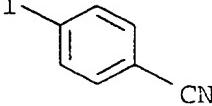
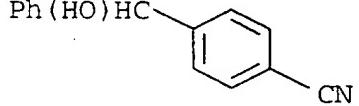
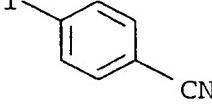
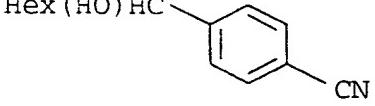
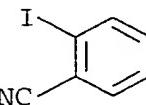
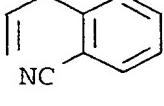
- Die Ausgangsverbindungen (Grignardverbindungen) wurden innerhalb einer halben bis zu einer Stunde über einen Iod-Magnesium austausch hergestellt. Die Temperatur der Reaktionslösung lag zwischen -25 und -40°C. Bei dieser Temperatur konnten gute Umsätze erzielt werden. Durch Benutzung von cPent₂Mg für die Iod-Magnesium austauschreaktion lassen sich die Ausbeuten steigern (siehe Angaben in Klammern).

Die in Tabelle I angegebenen Umsätze beziehen sich auf chemisch reines Endprodukt. Die Allylierungsreaktionen wurden in Gegenwart von CuCN x 2 LiCl (10 mol%) durchgeführt (siehe z.B. Nr. 4-7 und 9, 10 und 13).

Tabelle I: Herstellung von Grignardverbindungen und Umsetzung mit Elektrophilen.

Nr.	Arylhalogenid	Elektro-phil	Produkt	Aus-beute (%)
5		PhCHO		91 (94)
10		PhCHO		89
15		PhCHO		90
20				81
25				75
30				80 (87)
35				79
40		PhCHO		93
45				79

16

Nr.	Arylhalogenid	Elektrophil	Produkt	Ausbeute (%)
5 10				81
10 11		PhCHO		94
15 12		HexCHO		74
20 13				89

B. Herstellung von Grignardverbindungen am Polymeren Träger und Umsetzung mit Elektrophilen.

25

100 mg Wang-Harz wurden mit 70 mmol 4-Iodbenzoësäure und 2 ml THF versetzt und auf -35 5C abgekühlt. Es wurden 0.7 ml (0.51 mmol) einer 0.73 M Lösung von Diisopropylmagnesium in THF zugetropft und nach 15 min. 0.7 ml einer 1 M Lösung von CuCN*2LiCl in THF.

30 Danach wurden 0.3 ml Allylbromid zugegeben und 1 h gerührt.

Filtration und Waschen lieferte das Polymer gebundene Produkt, das unter Standardbedingungen (Trifluoressigsäure) vom Polymer abgelöst wurde.

35

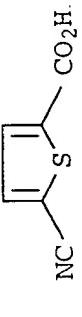
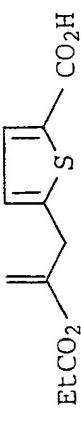
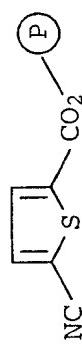
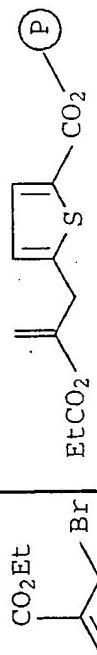
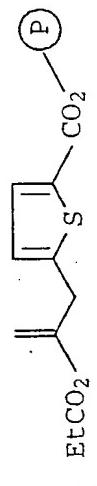
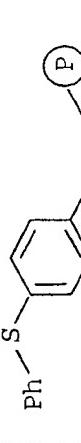
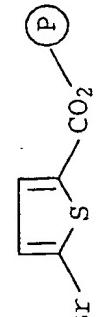
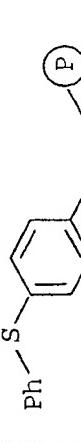
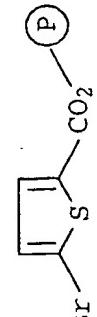
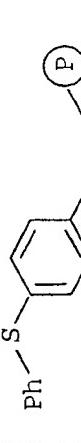
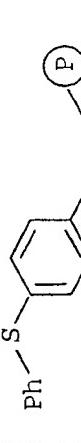
Analog wurden die in Tabelle II aufgeführten Substanzen hergestellt. Die Ausbeute an freiem Produkt betrug in der Regel 90% oder mehr (siehe Angaben in der Tabelle, Spalte 5).

40

45

Tabelle II: Herstellung von Grignardverbindungen und Umsetzung mit Elektrophilen an festem Träger.

Nr.	Arylhalogenid	Elektro-phil	Produkt (polymergebunden)	Produkt (vom Polymer abgespalten)
1				
2				
3				
4				

Nr.	Arylhalogenid	Elektro-phil	Produkt (polymergebunden)	Produkt (vom Polymer abgespalten)
5		TosCN		 >90
6		CO_2Et 		 >90
7		PhSSPh		 <90
8		PhSSPh		 <90
9		TosCN		 >90

Nr.	Arylhalogenid	Elektro-phil	Produkt (polymergebunden)	Produkt (vom Polymer abgespalten)
10				 >90
1.1		TosCN		 >90

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen
 5 Formel I

10



dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel II

15



20 mit Verbindungen der Formel R^4MgX (III) bei Temperaturen kleiner 0°C umsetzt,

wobei die Substituenten und Variablen in den Formeln I, II und III folgende Bedeutung haben:

25

$Z = 0,1$.

$X = \text{Halogen}, R^2$

30

$X^a = Br, I$

A, B, D und E

unabhängig voneinander CH, CR², N, P oder CR³

35

F = O, S, NR⁶, CR² oder CR³, wenn $z = 0$, oder CH, CR², N, P oder CR³, wenn $z = 1$,

40

wobei zwei benachbarte Variablen A, B, D, E oder F zusammen einen weiteren substituierten oder unsubstituierten aromatischen, gesättigten oder teilweise gesättigten Ring mit 5 bis 8 Atomen im Ring bilden können, der ein oder mehrere Heteroatome wie O, N, S, P enthalten kann und wobei nicht mehr als drei der Variablen A, B, D, E oder F ein Heteroatom sind,

45

21

R¹ = COOR², CN, CONR³R^{3'}, Halogen

R² = substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₁₀-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-,
5 C₁-C₄-Alkylaryl-, C₁-C₄-Alkylhetaryl-, R⁵,

R³ = Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes -OC₁-C₁₀-Alkyl, -OC₃-C₁₀-Cycloalkyl, -OC₁-C₄-Alkylaryl; -OC₁-C₄-Alkylhetaryl, R^{3'} oder R⁵,
10

R^{3'} = Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₁₀-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylaryl-, C₁-C₄-Alkylhetaryl-, R⁵,

15 R⁴ = substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₁₀-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylaryl-, C₁-C₄-Alkylhetaryl- oder Halogen,

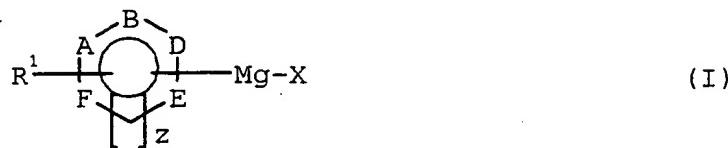
20 R⁵ = ein fester Träger,

R⁶ = substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₁₀-Alkyl-, C₃-C₁₀-Cycloalkyl-, C₁-C₄-Alkylaryl-, C₁-C₄-Alkylhetaryl-, substituiertes oder unsubstituiertes, verzweigtes oder unverzweigtes -(C=O)-C₁-C₁₀-Alkyl, -(C=O)-C₃-C₁₀-Cycloalkyl, -
25 -(C=O)-C₁-C₄-Alkylaryl, -(C=O)-C₁-C₄-Alkylhetaryl oder -SO₂-Aryl.

- 30 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren in einem inertem aprotischen Lösungsmittel durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
35 daß das Verfahren bei Temperaturen kleiner -15°C durchgeführt wird.
4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet,
net, daß die Umsetzung zu Verbindungen der Formel I nach
40 Anspruch 1 innerhalb 10 Stunden beendet ist.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet,
net, daß das Verfahren an einem festen Träger (= R⁵) durchgeführt wird.

6. Verbindungen der Formel I

5



in der die Variablen und Substituenten die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben.

10

7. Verbindungen der Formel Ia

15



in der die Variablen und Substituenten die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben und mindestens einer der Substituenten R², R³ oder R³' eine polymere Schutzgruppe (= R⁵) ist.

8. Verwendung eines Verfahrens gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 zur Herstellung von Substanzbibliotheken.

25 9. Verwendung von Verbindungen der Formel I oder Formel Ia gemäß Anspruch 6 oder Anspruch 7 für chemische Synthesen.

10. Verwendung nach Anspruch 9 für Carotinoid-, Vitamin- oder Wirkstoffsynthesen.

30

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 99/02275

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07F3/02 C07B49/00 C07B61/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07F C07B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 05110 A (RHONE-POULENC RORER SA) 13 February 1997 see Page 24, "Intermediate 8" ---	6,7,9
X	EVANS, D.F. ET AL.: "studies on grignard reagents. part i. fluorine nuclear magnetic resonance spectra of fluoroaryl graignard reagents" J. CHEM. SOC. (A), 1967, pages 1643-1648, XP002106079	6,7
A	see Table 1, Table 2 see Page 1644 "Experimental" ---	1
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"8" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 June 1999

Date of mailing of the international search report

06/07/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rinkel, L

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 C07F3/02 C07B49/00 C07B61/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07F C07B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 05110 A (RHONE-POULENC RORER SA) 13 February 1997 see Page 24, "Intermediate 8" ---	6,7,9
X	EVANS, D.F. ET AL.: "studies on grignard reagents. part i. fluorine nuclear magnetic resonance spectra of fluoroaryl graignard reagents" J. CHEM. SOC. (A), 1967, pages 1643-1648, XP002106079	6,7
A	see Table 1, Table 2 see Page 1644 "Experimental"	1
	---	-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

' Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 June 1999

Date of mailing of the international search report

06/07/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rinkel, L

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KABALKA, G.W. ET AL.: "synthesis of aromatic amines using allyl azide" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 38, no. 33, 1997, pages 5777-5778, XP004085869 see Page 5778 "Table" ---	6,7
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 86, no. 1, 3 January 1977 Columbus, Ohio, US; abstract no. 5381k, BUSCH, N. ET AL.: "tetrahydro-1,4-oxazines. I. New synthesis method and a study of their interaction with tryptaminergic D receptors" XP002106081 see abstract & EUR. J. MED. CHEM.-CHIM. THER., vol. 11, no. 3, 1976, pages 201-207. ---	6,7,9
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 118, no. 17, 26 April 1993 Columbus, Ohio, US; abstract no. 168831a, IKOMA, Y. ET AL.: "preparation of benzene- and/or thiophene-containing unsymmetrical tricyclic compounds by cross-coupling of grignard reagents with dihalogenated cyclic compounds" XP002106082 see abstract & JP 04 282326 A (YUKI GOSEI KOGYO CO., LTD.) -----	6,7

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02275

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes
 IPK 6 C07F3/02 C07B49/00 C07B61/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07F C07B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 05110 A (RHONE-POULENC RORER SA) 13. Februar 1997 siehe Seite 24, "Intermediate 8" ---	6,7,9
X	EVANS, D.F. ET AL.: "studies on grignard reagents. part i. fluorine nuclear magnetic resonance spectra of fluoroaryl graignard reagents" J. CHEM. SOC. (A), 1967, Seiten 1643-1648, XP002106079 siehe Tabelle 1, Tabelle 2 siehe Seite 1644 "Experimental"	6,7
A	---	1

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

'Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

'A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

'E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

'L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

'O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

'P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

'T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

'X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

'Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

'&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18. Juni 1999

06/07/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rinkel, L

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Inn. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02275

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ²	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KABALKA, G.W. ET AL.: "synthesis of aromatic amines using allyl azide" TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 38, Nr. 33, 1997, Seiten 5777-5778, XP004085869 siehe Seite 5778 "Table" ---	6,7
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 86, no. 1, 3. Januar 1977 Columbus, Ohio, US; abstract no. 5381k, BUSCH, N. ET AL.: "tetrahydro-1,4-oxazines. I. New synthesis method and a study of their interaction with tryptaminergic D receptors" XP002106081 siehe Zusammenfassung & EUR. J. MED. CHEM.-CHIM. THER., Bd. 11, Nr. 3, 1976, Seiten 201-207, ---	6,7,9
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 118, no. 17, 26. April 1993 Columbus, Ohio, US; abstract no. 168831a, IKOMA, Y. ET AL.: "preparation of benzene- and/or thiophene-containing unsymmetrical tricyclic compounds by cross-coupling of grignard reagents with dihalogenated cyclic compounds" XP002106082 siehe Zusammenfassung & JP 04 282326 A (YUKI GOSEI KOGYO CO., LTD.) -----	6,7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/02275

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9705110 A	13-02-1997	FR 2737495 A AU 6529196 A	07-02-1997 26-02-1997